

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :
Tohru YOKOZAWA et al. :
Serial No. NEW : **Attn: APPLICATION BRANCH**
Filed October 17, 2003 : Attorney Docket No. 2003_1395A

PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY
ACTIVE AMINO ALCOHOLS

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants in the above-entitled application hereby claim the date of priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 2002-305147, filed October 18, 2002, as acknowledged in the Declaration of this application.

A certified copy of said Japanese Patent Application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Tohru YOKOZAWA et al.

By Warren M. Cheek, Jr.
Warren M. Cheek, Jr.
Registration No. 33,367
Attorney for Applicants

WMC/dlk
Washington, D.C. 20006-1021
Telephone (202) 721-8200
Facsimile (202) 721-8250
October 17, 2003

JAPAN PATENT OFFICE

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application: October 18, 2002

Application Number: 2002-305147
[ST.10/C]: [JP2002-305147]

Applicant(s): YOKOZAWA Tohru
YAGI Kenji
SAITO Takao

August 18, 2003

Commissioner, Japan Patent Office IMAI Yasuo

Certificate No. 2003-3067324

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 0 月 1 8 日
Date of Application:

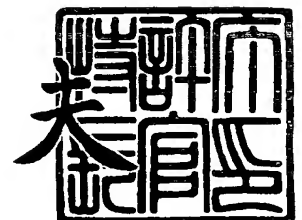
出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 0 5 1 4 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 0 5 1 4 7]

出 願 人
Applicant(s): 横 澤 亨
 八 木 健 司
 齊 藤 隆 夫

2 0 0 3 年 8 月 1 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康



【書類名】 特許願
【整理番号】 DT10J865
【提出日】 平成14年10月18日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C215/00
C07C215/30

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 2 丁目 4 番地の 7 ムツアイメゾ
ン 2 0 1

【氏名】 横澤 亨

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区蒲田 2 丁目 9 番地の 1 3 2 0 5

【氏名】 八木 健司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都大田区矢口 3 丁目 8 番地の 1 5

【氏名】 齊藤 隆夫

【特許出願人】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 2 丁目 4 番地の 7 ムツアイメゾ
ン 2 0 1

【氏名又は名称】 横澤 亨

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都大田区蒲田 2 丁目 9 番地の 1 3 2 0 5

【氏名又は名称】 八木 健司

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都大田区矢口 3 丁目 8 番地の 1 5

【氏名又は名称】 齊藤 隆夫

【代理人】

【識別番号】 100077012

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【電話番号】 06-4796-1300

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066372

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

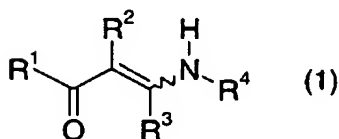
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性アミノアルコールの製造方法

【特許請求の範囲】

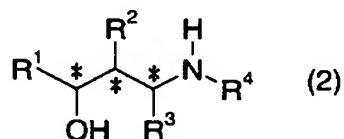
【請求項 1】 下記式 (1)

【化 1】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに連結して環を形成してもよく、二重結合はシスまたはトランスである。) で表される化合物を不斉水素化することを特徴とする下記式 (2)

【化 2】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに連結して環を形成してもよく、* は不斉炭素であることを示す。) で表される光学活性アミノアルコールの製造方法。

【請求項 2】 不斉水素化反応を不斉金属錯体の存在下で行う請求項 1 に記載の

製造方法。

【請求項 3】 不斉水素化反応を塩基の存在下で行う請求項 1 に記載の製造方法

。

【請求項 4】 塩基の使用量が、式 (1) で表される化合物に対して 0.15 ~ 1.0 当量である請求項 3 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、天然物合成や医薬中間体として有用な光学活性アミノアルコールの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性アミノアルコールは、天然物の合成に有用だけでなく（非特許文献 1）、医薬中間体として非常に有用な化合物である（特許文献 1，特許文献 2，非特許文献 2，非特許文献 3）。

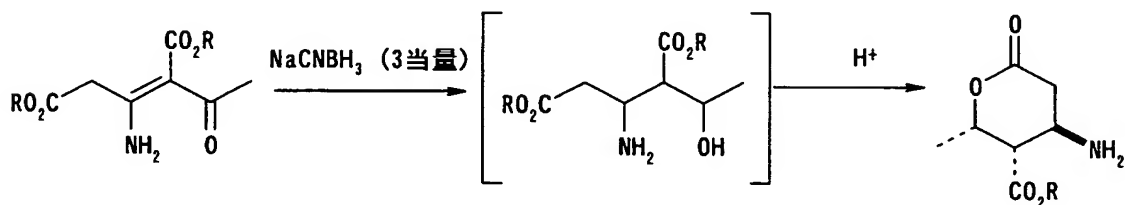
この光学活性アミノアルコールの合成は、①ケトエナミン類の還元（特許文献 3）、②イソキサゾリン類およびイソキサゾール類の還元（非特許文献 4）、③β-アミノカルボニル化合物の還元（非特許文献 5）、④ケトピリジン類の還元（非特許文献 6）、⑤α, β-不飽和ケトン類の還元（非特許文献 7）、⑥α-シアノエステル類の還元（非特許文献 8）などにより合成可能である。

①~⑥に記載の方法は、下記反応式で表すことができる。

【0003】

①ケトエナミン類の還元

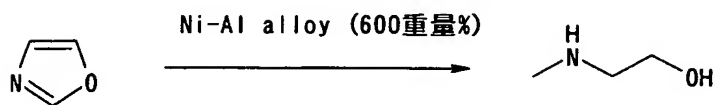
【化 3】



【0004】

② イソキサゾリン類およびイソキサゾール類の還元

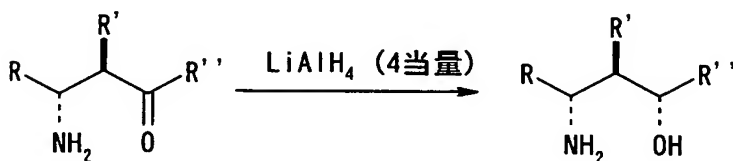
【化 4】



【0005】

③ β -アミノカルボニル化合物の還元

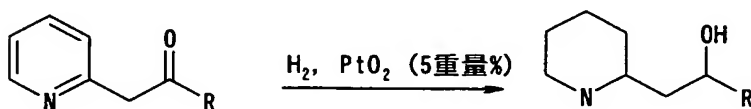
【化 5】



【0006】

④ ケトピリジン類の還元

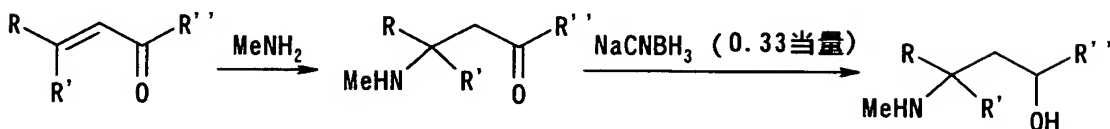
【化 6】



【0007】

⑤ α, β -不飽和ケトン類の還元

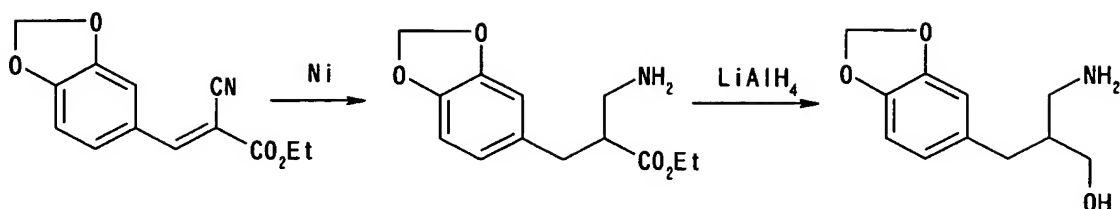
【化 7】



【0008】

⑥ α -シアノエステル類の還元

【化 8】



【0009】

上記反応式において、①～③は、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) や水素化シアノホウ素ナトリウム (NaCNBH_3)、ニッケル-アルミニウム合金 (Ni-Al alloy) などの試薬を基質に対して等量以上用いて行っている。また、用いる試薬は取り扱いが難しく、しかも基質に対して等量以上用いているため、後処理の際に過剰量の試薬を処理しなければならず、作業性が悪いという問題点を有していた。従って、①～③の方法は、工業的且つ経済性を備えつつ実施するには障害と考えられる工程が含まれていた。

一方、上記問題点を解決するために、還元反応を触媒反応で行う方法が、④～⑥に報告されている。しかしながら、④～⑥に記載の方法は、生成物がラセミ体であるという問題点を有していた。

そのため、安価で、作業性がよく、工業的に実施が可能で、しかも高収率、高選択的に光学活性アミノアルコールを合成する方法が望まれていた。

【0010】

【特許文献 1】

US005491253A

【特許文献 2】

US4454332

【特許文献 3】

特開昭61-246176

【非特許文献 1】

Angew. Chem., Int. Ed., 1981, 20, 601

【非特許文献 2】

Tetrahedron Lett., 1980, 2783

【非特許文献 3】

J. Org. Chem., 1994, 59, 4040

【非特許文献 4】

J. Org. Chem., 1987, 52, 1043

【非特許文献 5】

J. Org. Chem., 1985, 50, 4052

【非特許文献 6】

Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 729

【非特許文献 7】

J. Org. Chem., 1977, 42, 650

【非特許文献 8】

J. Org. Chem., 1963, 28, 3129

【0 0 1 1】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記問題に鑑みなされたものであり、高収率かつ高選択性で、経済的で、作業性よく光学活性アミノアルコールの製造方法を提供することを目的とする。

【0 0 1 2】

【課題を解決するための手段】

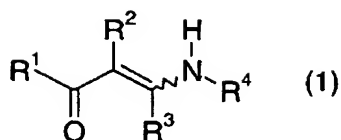
本発明者らは、天然物合成や医薬中間体として有用な光学活性アミノアルコール製造方法について鋭意検討を行った結果、上記式（1）で表されるケトエナミンを不斉水素化反応させることにより、分子内に存在するカルボニル基とオレフィンを同時に1工程で還元し、高収率及び高選択的に目的とする光学活性アミノアルコールを製造できることを見出しさらに検討を重ねて本発明に到達した。

【0 0 1 3】

即ち、本発明は、以下の通りである。

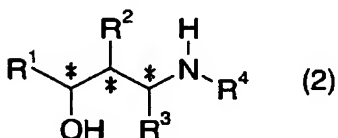
[1] 下記式（1）

【化 9】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに連結して環を形成してもよく、二重結合はシスまたはトランスである。) で表される化合物を不斉水素化することを特徴とする下記式 (2)

【化 10】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに連結して環を形成してもよく、* は不斉炭素であることを示す。) で表される光学活性アミノアルコールの製造方法。

[2] 不斉水素化反応を不斉金属錯体の存在下で行う上記 [1] 記載の製造方法。

[3] 不斉水素化反応を塩基の存在下で行う上記 [1] に記載の製造方法。

[4] 塩基の使用量が、式 (1) で表される化合物に対して 0.15 ~ 1.0 当量である上記 [3] に記載の製造方法。

【0014】

【発明の実施の形態】

式(1)および(2)において R^1 、 R^2 、 R^3 で示される炭化水素基としてはアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基等が挙げられる。また、置換炭化水素としては、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アリール基、置換アラルキル基等が挙げられる。

【0015】

アルキル基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数1~8のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-ペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、*tert*-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルペンチル基、*n*-ヘプチル基、5-メチルヘキシル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基等が挙げられる。

【0016】

置換アルキル基としては、上記アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換されたアルキル基が挙げられる。

【0017】

アルコキシ基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、5-メチルペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子

、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0018】

アルコキシ基で置換されたアルキル基、即ち、アルコシアルキル基の具体例としては、例えばメトキシメチル基、エトキシエチル基、2-ブトキシエチル基等が挙げられる。ハロゲン原子で置換されたアルキル基、即ち、ハロゲン化アルキル基の具体例としては、例えばクロロメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、3-クロロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。

【0019】

アルケニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数2～8のアルケニル基が挙げられ、具体的にはエテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等が挙げられる。

【0020】

置換アルケニル基としては、上記アルケニル基の少なくとも1個の水素原子が例えばアルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換されたアルケニル基が挙げられる。

【0021】

アルキニル基としては、直鎖状でも分岐上でもよく、例えば炭素数2～8のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、7-オクチニル基等が挙げられる。

【0022】

置換アルキニル基としては、上記アルキニル基の少なくとも1個の水素原子が例えばアルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換されたアルキニル基が挙げられる。

【0023】

アリール基としては、例えば炭素数6～14のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントリル基等が挙げられる。

【0024】

置換アリール基としては、上記アリール基の少なくとも1個の水素原子がアル

キル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等の置換基で置換されたアリール基が挙げられる。アルキル基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数 1～4 のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数 1～4 のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。置換アリール基の具体例としては、4-メトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ニトロフェニル基等が挙げられる。

【0025】

シクロアルキル基としては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、2-メチルシクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基、シクロヘプチル基、2-メチルシクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基等が挙げられる。

【0026】

置換シクロアルキル基としては、上記シクロアルキル基の少なくとも 1 個の水素原子が、例えばアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等の置換基で置換されたシクロアルキル基が挙げられる。アルキル基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数 1～4 のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数 1～4 のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子

、ヨウ素原子等が挙げられる。置換シクロアルキル基の具体例としては、4-メトキシシクロアルキル基、3, 5-ジメトキシシクロアルキル基、4-クロロシクロアルキル基、4-ニトロシクロアルキル基等が挙げられる。

【0027】

アラルキル基としては、例えば炭素数7～14のアラルキル基が挙げられ、具体的にはベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、4-フェニルブチル基、1-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、5-フェニルペンチル基、1-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、6-フェニルヘキシル基、9-フルオレニルメチル基等が挙げられる。

【0028】

置換アラルキル基としては、上記アラルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等の置換基で置換されたアラルキル基が挙げられる。アルキル基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数1～4のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、2-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状でも分岐状でもよく、例えば炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。置換アラルキル基の具体例としては、4-メトキシベンジル基、3, 5-ジメトキシベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ニトロベンジル基等が挙げられる。

【0029】

R^1 , R^2 , R^3 で表される芳香族複素環基としては、例えば5員又は6員の

単環の芳香族複素環基や多環の芳香族複素環基が好ましく、異性原子として 1～3 個の例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる炭素数 4～14 の芳香族複素環基が挙げられ、その具体例としては、例えばピリジル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、フラニル基、ピラニル基、フリル基、ベンゾフリル基、チエニル基等が挙げられる。

【0030】

R¹, R², R³ で表される置換芳香族複素環基としては、上記芳香族複素環基の少なくとも 1 個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換された芳香族複素環基が挙げられる。

【0031】

R¹, R², R³ で表される脂肪族複素環基としては、例えば 5 員又は 6 員の脂肪族複素環基が好ましく、異性原子として 1～3 個の例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる炭素数 4～14 の脂肪族複素環基が挙げられ、その具体例としては、例えばピロリジルー 2-オン基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

【0032】

R¹, R², R³ で表される置換脂肪族複素環基としては、上記脂肪族複素環基の少なくとも 1 個の水素原子がアルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子等の置換基で置換された脂肪族複素環基が挙げられる。

【0033】

R², R³ で表されるアシル基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でも良く、カルボン酸由来の例えば炭素数 2～30 のアシル基が挙げられ、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、ピバロイル基、オレオイル基、シクロヘキシルカルボニル基、アクロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基等が挙げられる。

【0034】

R²、R³で表されるアシルオキシ基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でもよく、カルボン酸由来の例えば炭素数2～30のアシル基が挙げられ、具体的にはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、イソプロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、ピバロイルオキシ基、オレオイルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、アクロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基等が挙げられる。

【0035】

R²、R³で表されるアルキルオキシカルボニル基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でもよく、例えば炭素数2～30のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0036】

R²、R³で表されるアラルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数6～30のアラルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的にはベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0037】

R²、R³で表されるアリールオキシカルボニル基としては、例えば炭素数6～30のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、具体的にはフェノキシカルボニル基等が挙げられる。

【0038】

R⁴で表される保護基としては、アミノ保護基として用いられるものであれば何れも使用可能であり、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.)」にアミノ保護基として記載されているものが挙げられる。アミノ保護基の具体例としては、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。

炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アラ
ルキルオキシカルボニル基およびアリールオキシカルボニル基は、上記の通りで
ある。

【0039】

R¹、R²、R³ および R⁴ はその 2 以上が連結して環を形成していてもよく、
例えば R¹、R²、R³ および R⁴ のうちの 2 つの基が例えばメチレン基、エ
チレン基、プロピレン基等の炭素数 1～6 のアルキレン基、例えばメチレンジオ
キシ基等の炭素数 1～6 のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。

【0040】

本発明の製造方法を下記反応式により説明する。

【0041】

【化 11】



式 (1) で表される化合物であるケトエナミンは、所望により塩基の存在下、
不斉金属錯体及び水素ガスで不斉水素化反応させることにより、式 (2) で示さ
れる光学活性化合アミノアルコールを得ることができる。

不斉金属錯体は、例えば特開平 11-189600 号に記載の不斉金属錯体が
使用可能である。

【0042】

不斉金属錯体の具体例としては、RuCl₂ [(R)-binap] [(R,
R)-dppe]、RuCl₂ [(R)-binap] [(R)-daipen]
、
RuCl₂ [(R)-Tol-binap] [(R, R)-dppe]、RuCl₂ [(R)-Tol-binap] [(R)-daipen]、
RuCl₂ [(R)-DM-binap] [(R, R)-dppe]、RuCl₂ [(R)-DM-binap] [(R)-daipen] 等が挙げられる。こ

れら不斉金属錯体として、 $\text{RuCl}_2[(\text{R})-\text{DM-binaP}][(\text{R})-\text{daipen}]$ 等が好ましく用いられる。ここで、BINAPは2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、Tol-BINAPは2, 2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、DM-BINAPは2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、DPENは1, 2-ジフェニル-エチレンジアミン、DAIPENは1, 1-ジ(4-アニシル)-2-イソプロピル-1, 2-エチレンジアミンを表す。

【0043】

不斉金属錯体の使用量は、反応容器や反応の形式あるいは経済性によっても異なるが、上記反応基質(ケトエナミン(1)、例えば3-メチルアミノ-1-チオフェン-2-イル-プロペノン)に対してモル比で1/10~1/100, 000用いることができ、好ましくは1/50~1/10, 000の範囲で用いることができる。

塩基としては、無機塩基、有機塩基等が挙げられる。無機塩基としては、炭酸カリウム(K_2CO_3)、水酸化カリウム(KOH)、水酸化リチウム(LiOH)、炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸水素カリウム(KHCO_3)、水酸化ナトリウム(NaOH)、等が挙げられる。有機塩基としては、カリウムメトキシド(KOCH_3)、ナトリウムメトキシド(NaOCH_3)、リチウムメトキシド(LiOCH_3)、ナトリウムエトキシド($\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$)、カリウムイソプロポキシド($\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$)、カリウムtert-ブトキシド($\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$)、リチウムメトキシド(LiOCH_3)、カリウムナフタレニド(KC_{10}H_8)等のアルカリ・アルカリ土類金属の塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピペリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、トリ-n-ブチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、臭化メチルマグネシウム、

臭化エチルマグネシウム、臭化プロピルマグネシウム、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属化合物類、4級アンモニウム塩等が挙げられる。また、本発明で用いられる塩基には、アミン-ホスフィンルテニウムヒドリド錯体を発生させるものであれば、上記塩基に限定されることなく、水素等も使用可能である。これら塩基は、中でも無機塩基およびアルカリ・アルカリ土類金属の塩等が好ましい。

塩基の使用量は、上記反応基質である式(1)で表される化合物に対して0.15~10当量であり、好ましくは0.2~2当量である。

【0044】

不斉水素化反応は、溶媒中で行うことが好ましい。反応に用いる溶媒は、反応原料、触媒系を可溶化するものであればよい。溶媒の具体例としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)等のアミド類、アセトニトリル等の含シアノ化合物類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゾトリフルオリド等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,2-プロパンジオール、グリセリン等の多価アルコール類等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても、2種以上適宜組み合わせ用いても良い。これら溶媒は、アルコール類等が好ましく、2-プロパノール等がより好ましい。

【0045】

水素ガスの圧力は、水素雰囲気下であればよく、1気圧でも十分であるが、経済性等を考慮すると通常1~200気圧、好ましくは2~100気圧の範囲から適宜選択される。また、経済性を考慮して10気圧以下でも高い活性を維持する

ことが可能である。

反応温度は、 -30°C から用いる溶媒の沸点までの適切な温度で行うことができ、 $25^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

反応時間は、1～24時間までの適切な時間で行うことができ、好ましくは8～20時間である。

このようにして得られた光学活性アミノアルコールは不斉補助基や医薬品中間体として極めて有用な化合物である。

【0046】

本発明は、光学活性アミノアルコールを製造する際に、その原料として上記式(1)で表される化合物であるケトエナミンを経由することが特徴である。式(1)で表される化合物は、不斉金属錯体を用いる不斉水素化反応により1工程のみで所望する光学活性アミノアルコール(2)を高収率および高光学純度で得ることができる。

以上述べたように、本発明によれば、従来の方法に比べ、高収率および高光学純度で所望の光学活性アミノアルコールが得られ、更に、作業性が向上し、経済的にもより有用になる。

【0047】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

化学純度、鏡像体過剰率は高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

$^1\text{H-NMR}$ はVarian GEMINI-2000 (200 MHz)を使用した。

【0048】

実施例1. 窒素雰囲気下、1Lオートクレーブに3-メチルアミノ-1-チオフェン-2-イル-プロペノン (70g, 0.418 mol), $\text{RuCl}_2((R)\text{-dm-binap})((R)\text{-daipen})$ (511 mg, 0.41 mmol), 炭酸カリウム (63.6 g, 0.46 mol), 2-プロパノール (700 ml)を加え、脱気後、水素圧を所定圧 (2.5 MPa) まで仕込み、 30°C にて18時間攪拌した。ろ過により炭酸カリウムを除き、溶媒を減圧留

去した。残渣をトルエンから再結晶し 56.7 g (収率79.2%) の (1S) - 3 - (メチルアミノ) - 1 - (2-チエニル) プロパン-1-オールを得た。

融点 = 68 ~ 70 °C

化学純度 99.9 %

光学純度 99.7 % ee

¹H-NMR

(200 MHz) : δ (CDCl₃) 1.94 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.92 (2H, m), 5.19 (1H, m), 6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m)

【0049】

【発明の効果】

本発明は、式 (1) で示されるケトエナミンを原料に使用することにより、簡便な方法で分子内に存在するカルボニル基と二重結合とを同時に 1 工程で還元でき、高収率に光学活性アミノアルコール (2) を製造でき、産業的に極めて有用である。

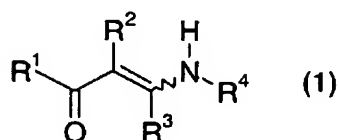
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 天然物合成や医薬農薬中間体として有用な光学活性アミノアルコールを高収率かつ高選択性をもって、経済的にしかも作業性よく製造できる方法を提供すること。

【解決手段】 下記式 (1)

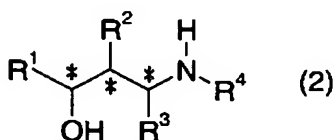
【化 1 2】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに連結して環を形成してもよく、二重結合はシスまたはトランスである。)

で表される化合物を不斉水素化することを特徴とする下記式 (2)

【化 1 3】



(式中、 R^1 は炭化水素基、置換炭化水素基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立に水素原子、炭化水素基、置換炭化水素基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂肪族複素環基または置換脂肪族複素環基を示し、 R^4 は水素原子または保護基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3

、R⁴は互いに連結して環を形成してもよく、*は不斉炭素であることを示す。

)で表される光学活性アミノアルコールの製造方法。

【選択図】 なし

特願 2002-305147

出願人履歴情報

識別番号 [502380006]

1. 変更年月日 2002年10月18日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県藤沢市亀井野2丁目4番地の7 ムツアイメゾン20
1

氏 名 横澤 亨

特願 2002-305147

出願人履歴情報

識別番号

[502380017]

1. 変更年月日

2002年10月18日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区蒲田2丁目9番地の13 205

氏 名

八木 健司

特願 2002-305147

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[502380028]

1. 変更年月日

2002年10月18日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都大田区矢口3丁目8番地の15

氏 名

齊藤 隆夫